



Таким чином отримані результати досліджень свідчать про те, що вітамінний гель не виявляє токсичної дії при внутрішньошлунковому використанні.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат за класифікацією Сидорова К. К. належить до відносно нетоксичних речовин (V клас токсичності) згідно з прийнятою класифікацією [4]. ЛД₅₀ при внутрішньошлунковому введенні встановити не вдалось, ЛД₅₀ > 5000 мг/кг, оскільки об'єм перевищив допустимий рівень [5].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики вивчення імунотекторної дії при впливі вітамінного гелю на проникність капілярів і на стан клітинних мембран на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів.

2. Методика визначення гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні, що дозволяє контролювати їх якість у розробленій гелеподібній лікарській формі та використовувати для лікування та профілактики гіповітамінозів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И., Запорожская С.Н. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 81-84.
2. Рыболовьев Ю.Р., Рыболовьев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР, 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513 – 1516.
3. Перцев И.М., Зупанец И.А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. – Харьков: Изд. УкрФА, 1999. – Т. 1. – С. 215 – 225.
4. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
5. Пастушенко Т.В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. – 1985. – №6. – С.46-49.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 74-97, 292-306.
7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные в эксперименте. – Киев: Вища школа, 1983. – С. 243-277.
8. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії : Навч. метод. посібник для вузів / Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахарова Т.С. // під. ред. Десенко В.Ф. – Х.: Основа, 1996. – 432 с.

Сведения об авторах: Запорожская Светлана Николаевна, соискатель кафедры косметологии и ароматологии НФаУ, ул. Блюхера, 4, тел. каф. 67-87-75, к.т. 80509566743, Малоштан Людмила Николаевна, профессор, заведующая кафедрой патфизиологии НФаУ, зав. проблемной лабораторией морфофункциональных исследований, Грубник Игорь Михайлович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры заводской технологии НФаУ.

УДК 615.07:543.06

И.М. Кейтлин, А.В. Мазулин, В.П. Рева, Г.В. Падалко

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК. СООБЩЕНИЕ 2 ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВАЛИДАЦИИ

*Запорожская областная Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств,
Запорожский Государственный медицинский университет,
Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств*

Ключові слова: валидація аналітичної методики, Фармакопея, посібник, методологія, перенесення методики.

Ключевые слова: валидация аналитической методики, Фармакопея, руководство, методология, перенос методики.

Key words: validation of analytical method, Pharmacopoeia, guidance, methodology, method transfer.

У статті приведено основні положення із нормативних документів по валидації аналітичних методик і організації процесу валидації. Приведено рекомендований порядок вивчення валидаційних характеристик, вимоги для проведення повторної валидації та переносу методики із однієї лабораторії до іншої.

В статті приведені основні положення із нормативних документів по валидації аналітичних методик і організації процесу валидації. Приведен рекомендований порядок изучення валидационных характеристик, требования для проведения повторной валидации и переноса методики из одной лаборатории в другую.

The main regulations from the regulatory documents concerning the validation of analytical methods and organization of validation process were quoted in the article. The recommended order of studying validation characteristics, the demandings of revalidation carrying out and method transfer were presented.

Валидация аналитического метода - это процедура, используемая для доказательства, что выполнение характеристик аналитической методики (метода) соответствует требованиям для данного метода.

Ниже даны ссылки на основные нормативные документы по валидации аналитических методик.

США, 1987 год

- Руководство по основным принципам валидации (US FDA, General principles of validation).

- Руководство по представлению образцов и аналитических данных в связи с валидацией методик (US FDA, Guidelines for submitting samples and analytical data for methods validation).

1994 год

- Валидация хроматографических методов (Validation of chromatographic methods. Reviewer guidance: Center for Drug Evaluation and Research).



1995 год

- Включение в фармакопею (Validation of compendial methods. General Chapter.

<1225>: United States Pharmacopoeia XXIII. – National Formulary, XVIII).

2008 год

<1226> Верификация фармакопейных методик

- Валидация компендиальных методик <1225>: USP XXIII.

- Представление для включения в Компендиум.

- Определение валидации аналитического метода.

- Аналитические параметры.

- Элементы данных, требуемые для валидации.

ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

1993 год

- Разработаны обобщенные рекомендации по валидации методик,

1994 год – опубликованы;

1995 год- детализированы.

Text on Validation of Analytical Procedures (1994)

Q2A Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology

Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (1996)

Q2A Валидация аналитических методик: термины и определения

В этих документах представлено обсуждение характеристик, рассматриваемых при валидации аналитических методик, которые составляют часть заявок на регистрацию, подаваемых в Европейском Союзе, Японии и США. В него не вошли все те испытания, проведение которых могут требовать при регистрации или экспорте в других регионах мира.

Более того, настоящий документ является сборником терминов и определений; он не предназначен для использования в качестве инструкции по проведению валидации.

Представлены характеристики, применимые для методик идентификации, контроля примесей и количественного определения. Другие аналитические методики, возможно, будут рассмотрены в последующих дополнениях к этому документу.

Q2B Валидация аналитических методик: методология

Эти руководящие указания дополняют исходное руководство (Q2A), в котором представлено обсуждение характеристик, рассматриваемых при валидации аналитических методик.

Цель этого документа — дать некоторые рекомендации в отношении того, как надо рассматривать различные валидационные характеристики для каждой аналитической методики.

Допустимыми и приемлемыми могут быть подходы, отличающиеся от тех, которые представлены в этом руководстве. Обязанностью заявителя является выбор процедуры

валидации и протокола, которые наилучшим образом соответствуют его продукции.

Вследствие сложного характера аналитических методик для биологических и биотехнологических препаратов подходы к их валидации в некоторых случаях могут отличаться от изложенных в данном документе.

ВОЗ

1995 год.

Серия технических докладов ВОЗ, доклад № 823

На основе этого доклада был подготовлен проект для составления национальных руководств стран СНГ.

Валидация аналитических методик, используемых при исследовании фармацевтической продукции

- Аналитическая валидация

- Представление данных по аналитическим методикам для регистрации препарата или для монографии фармакопеи

- Характеристика аналитических методик

- Применение аналитических характеристик в отдельных случаях.

1999 год

Департамент вакцин и биологических препаратов.

Руководство ВОЗ по требованиям GMP- надлежащей практике организации производства. Часть 2. Валидация.

15. Валидация аналитических методик. Дискуссионный материал, представленный в данном руководстве касается исключительно биологических проб.

ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.

Часть 1 Основные положения и определения.

Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений

Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений.

Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений.

Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений.

Часть 6. Использование значений точности на практике.

Документы различных организаций:

THE FITNESS for Purpose of Analytical of Information Methods. A laboratory Guide to Method Validation and Related Topics / De Bievre et al. // **EURACHEM** Guidance document, 1998.

www.eurachem.ul.pt

Guidance for Industry Analytical Procedures and Methods Validation. Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation. Проект.

www.fda.gov/cber/guidelines.htm

СНГ

1988 год

ГФ XI «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»

2007 год

Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. Данное руководство предназначено для юри-



дических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного средства, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков и производителей лекарственных средств. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении валидации аналитических методик, применяемых для контроля качества действующих и вспомогательных веществ, промежуточных продуктов и готовых лекарственных препаратов, а также при планировании и проведении научных исследований по разработке лекарственных средств и составлении регистрационных досье.

Настоящее руководство имеет следующую структуру:

в разделе «Предисловие» дано обоснование необходимости разработки данного руководства и приведены соответствующие пояснения;

в разделе «Введение» дана краткая характеристика объекта стандартизации, а также представлен идентичный перевод положений общей статьи <1010> «Analytical Data – Interpretation and Treatment. Method Validation» («Результаты анализа – интерпретация и обработка. Валидация методик») Фармакопеи США (30-е издание) и проекта общей статьи Фармакопеи США «Verification of Compendial Procedures» («Верификация фармакопейных методик»).

В разделах А и В настоящего руководства представлен идентичный перевод соответственно частей I и II руководства CPMP/ICH/381/95 «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» без изменения их объема и содержания с сохранением нумерации пунктов;

в части С изложен идентичный перевод текста руководства Европейской Фармакопеи «Technical Guide for the Elaboration of Monographs» («Техническое руководство по разработке монографий»), относящегося к специфике валидации некоторых фармакопейных методов анализа;

в раздел D «Критерии проведения валидации для методик количественного анализа» включены идентичные переводы из статей Государственной Фармакопеи Украины, а так же научные рекомендации по оценке результатов валидации.

ГОСТ Р 52249-2004

Основные требования к контролю качества.

III. Проведение испытаний аттестованными (валированными) методами.

Кто отвечает за валидацию методик?

6.2. На ОКК возлагаются так же обязанности по разработке, аттестации (валидации), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества

В каком порядке изучать валидационные характеристики?

ICH Q2В ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК:МЕТОДОЛОГИЯ

Последовательность валидационных характеристик в данном документе отражает процесс, по которому может разрабатываться и оцениваться аналитическая методика.

- Специфичность

- Линейность
- Диапазон применения
- Правильность (Accuracy)
- Точность (Precision)
- Предел обнаружения
- Предел количественного определения
- Робастность (устойчивость)
- Проверка пригодности системы

ICH Q2В

На практике экспериментальную работу обычно можно спланировать так, чтобы соответствующие валидационные характеристики рассматривались одновременно, обеспечивая тем самым правильное и полное понимание возможностей аналитической методики, например: специфичности, линейности, диапазона применения, правильности и точности.

Когда надо ревалидировать методику?

ICH Q2A ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК:

В следующих случаях может понадобиться проведение повторной валидации:

- Изменения в синтезе активной субстанции;
- Изменения в составе лекарственного препарата;
- Изменения в аналитической методике;
- Изменения в составе продукта;
- Активное вещество;
- Вспомогательные вещества;
- Изменения в методике;
- Новые аналитики с различными навыками;
- Новые инструменты с отличающимися характеристиками;
- Новое месторасположение с отличающимися окружающими условиями;
- Новые реактивы или стандартные образцы;
- Модификация аналитических параметров;
- Объем требуемой повторной валидации зависит от характера изменений. Некоторые другие изменения также могут потребовать проведения валидации.

Какие действия следует выполнять при переносе методики (method transfer)?

При переносе валидированной методики из одной лаборатории в другую принимающая лаборатория должна провести ряд исследований, например, повторения изучения критичных для метода параметров или параллельное тестирование образцов с передающей лабораторией, демонстрирующих, что принимающая лаборатория правильно воспроизводит методику.

FDA предупреждающее письмо

«Методы, которые были валидированы на одном заводе и были перенесены на другой завод, использовались без процесса переноса метода или ревалидационного протокола».

Апрель 2007 года

FDA утвердило «Protocol for the Conduct of Method Transfer for Type C Medicated Feed Assay Methods».



Описаны шаги для контролируемого переноса, примеры тестирования и пример протокола.

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06d-0441-gdl0002.pdf>

Рекомендуемые шаги:

Разработка плана переноса;

Определение переносимых тестов и критериев приемлемости (валидационные эксперименты, анализ образцов: тип образцов, количество повторений);

Тренинг операторами передающей лаборатории операторов принимающей лаборатории работе на оборудовании, методике, критичным параметрам и возможным проблемам;

Повторение 2 критичных валидационных тестов в принимающей лаборатории;

Анализ как минимум трех образцов как в передающей, так и в принимающей лаборатории;

Документирование результатов переноса.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р. ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1 Основные

положения и определения. – Введ. 23.04.02. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. – 32 с.

2. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения: Методические указания. – М., 2001.

3. Проект ОФС «Валидация фармакопейных методов» // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2001. – № 1. – С. 28.

4. ICH Q2A: Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology // Dir. 75/318/EEC. – 1994. – Nov.

5. ICH – Q2A Validation of analytical procedures // International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – Geneva, 1995.

6. ICH Q2B / CPMP / ICH / 281 / 95. Validation of analytical procedures: Methodology. Directive 75/318/EEC. – 1996. – Dec.

7. ICH Q2B / Validation of analytical procedures: Methodology // International Conference for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – Geneva, 1996.

8. Szepezi, M. Selection of HPLC methods in pharmaceutical analysis – III method validation / M. Szepezi // J. Chromatogr. – Vol. 464. – P. 265-278.

9. Validation of compendial methods. General Chapter <1225>: United States Pharmacopoeia XXIII. – National Formulary, XVIII, Rockville, MD – The United States Pharmacopoeial Convention. – 1995. – P. 1710 – 1712.

Сведения об авторах: Кейтлин И.М. - кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств; Мазулин А.В. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского Государственного медицинского университета; Рева В.П. – кандидат экономических наук, доцент, исполняющий обязанности начальника Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств; Падалко Г.В. - начальник Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, Главный государственный инспектор Украины по контролю качества лекарственных средств.

Адрес для переписки: Кейтлин Илья Михайлович 69050, г.Запорожье, ул. Складская 4, Запорожская областная Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств. Тел. 8-(0612)-89-00-33. E-mail: Keytlin@list.ru